

Received: 01.10.2015

Accepted: 29.10.2015

Published: 18.12.2015

Agnieszka Szczukocka-Zych, Marzena Bozio, Wojciech Feleszko

Immunostymulacja jako metoda ograniczenia niepotrzebnej antybiotykoterapii

Immunostimulation as a method limiting unnecessary antibiotic therapy

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM, Szpital Pediatryczny WUM, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Wojciech Feleszko, Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa, e-mail: wojciech.feleszko@wum.edu.pl

Department of Paediatric Pneumology and Allergy, Medical University of Warsaw, Paediatric Hospital of Medical University of Warsaw, Poland

Correspondence: Associate Professor Wojciech Feleszko, MD, PhD, Department of Paediatric Pneumology and Allergy, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warsaw, Poland, e-mail: wojciech.feleszko@wum.edu.pl

Streszczenie

Nawracające infekcje dróg oddechowych są typowe dla wieku dziecięcego. Wynika to z faktu narażenia dzieci na patogeny, szczególnie w zbiorowiskach, oraz z niedojrzałości systemu odpornościowego. Większość infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych wywołana jest przez patogeny wirusowe. Pomimo to bardzo często w leczeniu zakażeń układu oddechowego stosowane są antybiotyki, zwalczające bakterie. Nadmierne stosowanie antybiotyków powoduje narastanie oporności drobnoustrojów na te leki, czego konsekwencją jest brak ich skuteczności. Niewłaściwe leczenie infekcji dróg oddechowych antybiotykami ostatecznie prowadzi do niepowodzenia leczenia. Wzrost antybiotykooporności wielu szczepów bakterii staje się dużym problemem w skali ogólnoswiatowej i zdecydowanie utrudnia proces leczniczy. Zadaniem każdego lekarza jest rozsądne stosowanie antybiotyków i właściwa profilaktyka nawracających infekcji dróg oddechowych. Od lat trwają poszukiwania skutecznych środków poprawiających odporność u dzieci. Na rynku farmaceutycznym dostępne są liczne preparaty reklamowane jako immunostymulatory, takie jak lizaty bakteryjne, witaminy, suplementy diety, probiotyki czy też preparaty roślinne, odzwierzęce i homeopatyczne. Substancje immunomodulujące mają pobudzać układ odpornościowy do walki z patogenami, a także zredukować częstość infekcji oraz zmniejszyć zapotrzebowanie na antybiotyki. Niestety, większość preparatów immunomodulujących nie posiada dostatecznie wiarygodnych badań klinicznych potwierdzających ich skuteczność.

Słowa kluczowe: immunostymulacja, lizaty bakteryjne, antybiotykoterapia, infekcje dróg oddechowych

Abstract

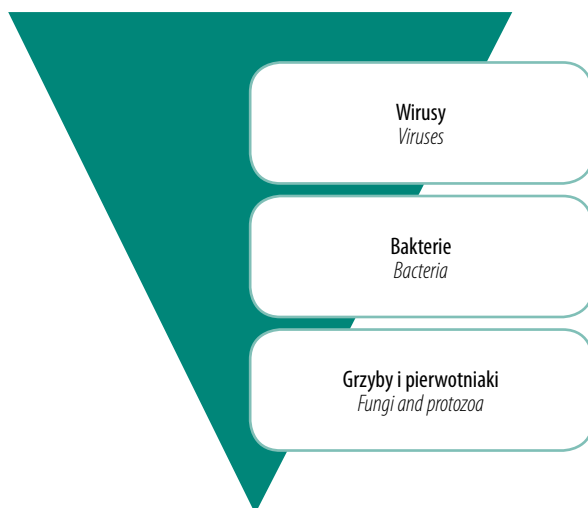
Recurring respiratory tract infections are typical of childhood. This results from the fact that children are exposed to pathogens, usually in groups of people, and from the immaturity of the immune system. Most upper and lower respiratory tract infections are caused by viruses. Nevertheless, antibiotics, which target bacteria, are often prescribed. Antibiotic overuse leads to increased microbial resistance to these drugs, resulting in their inefficacy. Improper treatment of respiratory infections with antibiotics ultimately leads to treatment failure. An increase in antibiotic resistance of many bacterial strains is becoming a serious global problem and makes treatment much more difficult. It is a responsibility of each physician to use antibiotics properly and implement adequate prevention of recurring respiratory tract infections. For many years, it has been attempted to find effective agents that improve immunity in children. The pharmaceutical market offers various preparations advertised as immunostimulants, such as bacterial lysates, vitamins, dietary supplements, probiotics or herbal, animal and homeopathic products. The role of immunomodulatory substances is to promote the immune system to fight pathogens, reduce the frequency of infections and decrease the demand for antibiotics. Unfortunately, most immunomodulators do not have sufficiently reliable clinical trials that would confirm their efficacy.

Key words: immunostimulation, bacterial lysates, antibiotic therapy, respiratory tract infections

Infekcje dróg oddechowych są najczęstszym typem zakażeń u dzieci. Przeciętna ich liczba u pacjentów w wieku szkolnym wynosi 2–4 na rok, u dzieci w wieku przed-szkolnym nawet 6–8⁽¹⁾, a u szczególnie podatnych dzieci może sięgać nawet 10–12 epizodów. Tak znaczna częstość zakażeń wynika z fizjologii dojrzewającego jeszcze układu odpornościowego oraz łatwości rozprzestrzeniania się patogenów w zbiorowiskach dziecięcych (żłobek, przedszkole). Problem częstych zakażeń bywa bardzo uciążliwy dla całej rodziny, a także jest powodem częstych wizyt u pediatry⁽²⁾. Szacuje się, że 85% zakażeń w układzie oddechowym wywołanych jest przez wirusy, takie jak rinowirusy, wirusy paragrypy, RSV, wirusy grypy A i B, adenowirusy, koronawirusy, enterowirusy (ryc. 1). Pozostałe 15% wywołują w większości bakterie; grzyby i pierwotniaki spotyka się niemal wyłącznie u osób w immunosupresji⁽²⁾.

Niestety, te odsetki nie znajdują odbicia w codziennej praktyce lekarza rodzinnego i pediatry, gdyż według szacunków amerykańskich na najpowszechniejsze zakażenie, jakim jest zapalenie gardła, aż 70% pacjentów otrzymuje antybiotyki⁽³⁾. Winę za to w części ponoszą przepisujący je lekarze, a w części sami pacjenci, którzy mają poczucie prawidłowego leczenia tylko wówczas, gdy zastosowano u nich antybiotykoterapię. Istnieje zatem duża potrzeba edukacji pacjentów w zakresie przyczyn i naturalnego przebiegu infekcji oraz wydania jasnych zaleceń dotyczących skutecznego leczenia wspomagającego i objawowego⁽⁴⁾. Dopiero w przypadku występowania objawów klinicznych sugerujących etiologię bakteryjną należy zastosować odpowiednią, racjonalną antybiotykoterapię, zgodną z rekomendacjami zawartymi w Narodowym Programie Ochrony Antybiotyków.

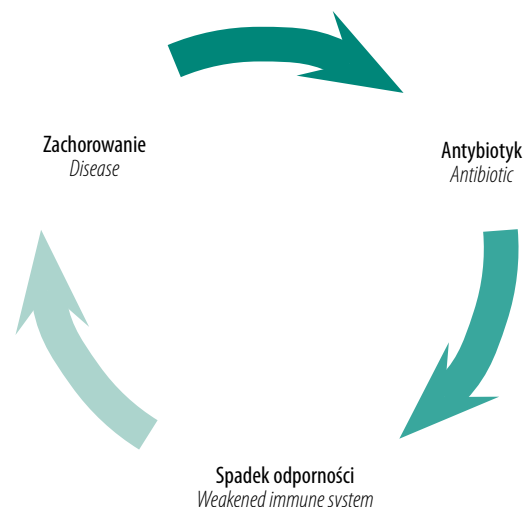
Warto dodać, że antybiotyki, oprócz korzystnych efektów leczniczych, mogą wywoływać w organizmie człowieka liczne działania niepożądane, powodując na przykład zaburzenia prawidłowej pracy szpiku kostnego, reakcje alergiczne, anafilaktyczne czy też choroby autoimmunologiczne⁽⁵⁾.



Ryc. 1. Czynniki etiologiczne zakażeń w układzie oddechowym
Fig. 1. Aetiological agents of respiratory tract infections

Respiratory tract infections (RTIs) are the most common infections in children. School children develop RTIs 2–4 times annually, and pre-school children even 6–8 times a year⁽¹⁾. The incidence in particularly sensitive children can even reach 10–12 episodes a year. This frequency results from the physiology of the still maturing immune system and the ease with which pathogens spread in large groups of children (nurseries, kindergartens). The problem of frequent infections is troublesome for the entire family, and it is a reason for visiting a paediatrician frequently⁽²⁾.

It is estimated that 85% of respiratory tract infections are caused by viruses, such as rhinoviruses, parainfluenza viruses, RSV, influenza A and B viruses, adenoviruses, coronaviruses or enteroviruses (Fig. 1). The remaining 15% of cases are caused by bacteria. Fungi and protozoa are nearly almost encountered in immunosuppressed individuals⁽²⁾. Unfortunately, these percentage values are not reflected in the everyday practice of a general practitioner and paediatrician. According to American estimates, the most common infection, i.e. pharyngitis, is treated with antibiotics in even 70% of cases⁽³⁾. Partly, prescribing physicians are to blame, and partly patients themselves since they believe that proper treatment can be conducted only with antibiotics. It is therefore important to educate patients about the causes and natural course of infection as well as to issue clear recommendations concerning effective supportive and symptomatic treatment⁽⁴⁾. Adequate and reasonable antibiotic therapy, consistent with the guidelines in the National Program for Antibiotic Protection, should be prescribed only when patients present clinical signs suggesting bacterial aetiology.



Ryc. 2. Częste stosowanie antybiotykoterapii (mimo iż niekiedy niezbędne) zubaża florę jelitową, przyczyniając się do osłabienia naturalnych mechanizmów stymulujących odporność

Fig. 2. Frequent use of antibiotics (even if essential) disturbs the intestinal flora and contributes to the weakening of natural immunity boosting mechanisms

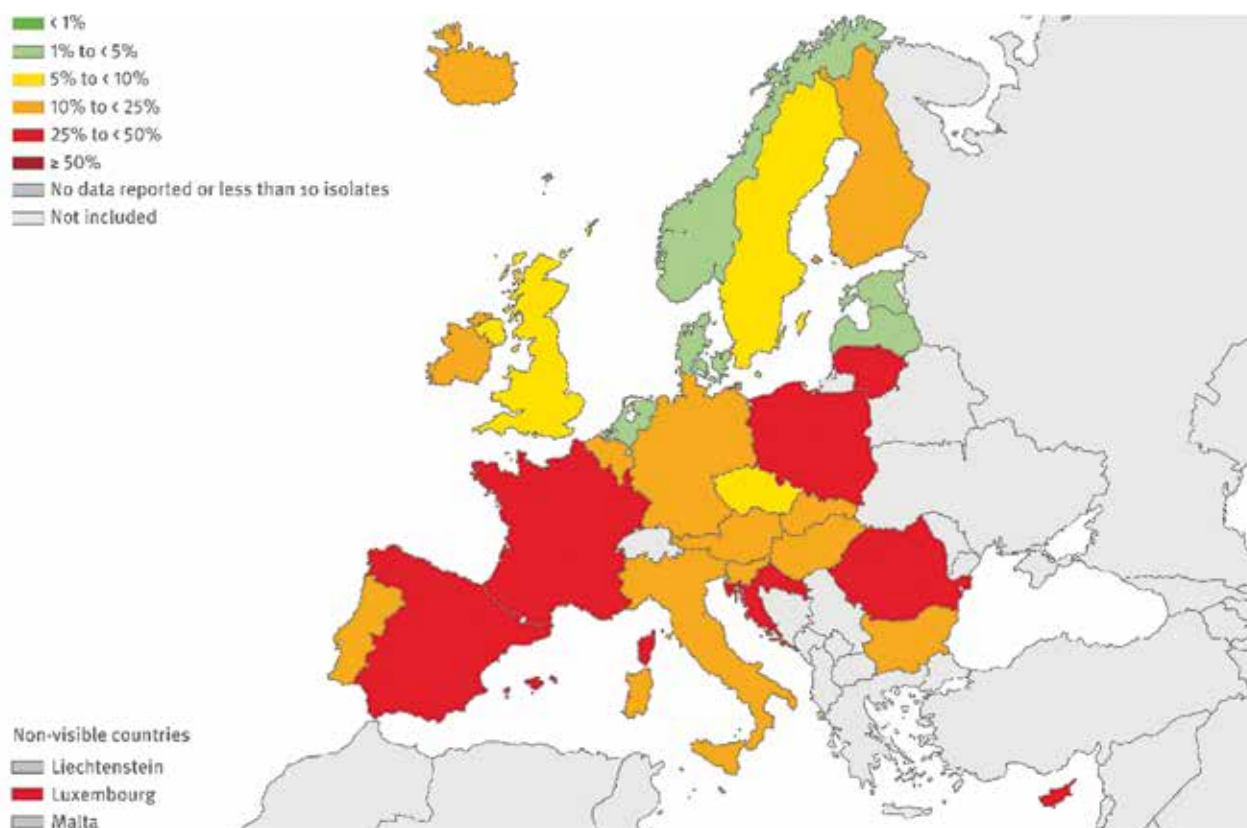
Ponadto stosowanie antybiotyków, działających w jelicie na bakterie patologiczne, ale też probiotyczne, prawdopodobnie przyczynia się do naruszenia naturalnych barier ochronnych organizmu przed zakażeniami. W konsekwencji organizm osłabiony przez antybiotyk staje się bardziej podatny na zachorowanie (ryc. 2).

Niewłaściwe stosowanie antybiotyków, jak również ich nadużywanie prowadzi także do rozwoju oporności bakterii. Powstają drobnoustroje wysoce odporne na antybiotyki, takie jak np. MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) czy ESBL (*extended-spectrum beta-lactamases*). Wzrost oporności bakterii na antybiotyki powoduje, że leki te są nieskuteczne, co w konsekwencji prowadzi do sięgania po kolejne leki z tej grupy, o coraz szerszym spektrum działania⁽⁶⁾. Oporność na antybiotyki to problem globalny i niestety wciąż narastający. Za przykład może służyć rycina przedstawiająca narastanie w Europie oporności bakterii *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki z grupy makrolidów (ryc. 3). Tym bardziej zrozumiałe staje się poszukiwanie alternatywnych dróg leczenia przeciwwązakażnego, np. poprzez użycie leków wspomagających odporność. Na tym żerują często nieuczciwi producenci, rozbudzając oczekiwania pacjentów

It is worth adding that, apart from their beneficial therapeutic effects, antibiotics can cause various adverse reactions, e.g. disorders of bone marrow function, allergic or anaphylactic reactions or autoimmune diseases⁽⁵⁾. Moreover, antibiotics that affect pathogenic and probiotic bacteria in the bowel probably lead to the disruption of natural barriers that protect the organism from infections. As a consequence, the organism weakened by antibiotics is more vulnerable to diseases (Fig. 2).

Improper antibiotic use and their overuse lead to bacterial resistance. As a result, microbes that are resistant to antibiotics appear, such as MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) or ESBL (*extended-spectrum beta-lactamases*). An increase in bacterial antibiotic resistance makes drugs ineffective, which forces the usage of other drugs from a similar group with a broader and broader spectrum of action⁽⁶⁾. Unfortunately, antibiotic resistance is an increasing global problem. The figure showing increasing macrolide resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Europe (Fig. 3) can serve as an example.

It is therefore justified to search for alternative ways of anti-infectious treatment, e.g. by using immunostimulants.



Ryc. 3. Odsetek pneumokoków opornych na makrolidy w poszczególnych krajach europejskich według danych ECDC z 2013 roku [wg European Centre for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2013. ECDC, Stockholm 2014]

Fig. 3. Percentage of macrolide-resistant pneumococci in individual European countries according to the data of ECDC from 2013 [according to the European Centre for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2013. ECDC, Stockholm 2014]

i oferując niesprawdzone „cudowne” leki, dzięki którym ich dziecko w końcu przestanie chorować. W gabinecie pediatrii często pada pytanie o skuteczny środek skracający czas trwania infekcji oraz pomagający zapobiec kolejnym zakażeniom. Należy pamiętać, że preparaty immunostymulujące mogą być zastosowane u dzieci po wykluczeniu u nich niedoborów odporności, gruźlicy, chorób układowych i nowotworowych⁽²⁾. W niniejszej pracy przedstawimy metody immunostymulacji o udowodnionej skuteczności klinicznej w oparciu o rzetelnie wykonane badania (zgodnie z regułami medycyny opartej na faktach – *evidence-based medicine*, EBM). Jednocześnie należy pamiętać, że na częstość zachorowań u dzieci mają wpływ takie czynniki, jak: masa ciała, wysiłek fizyczny, narażenie na dym tytoniowy w domu czy właściwa higiena snu (tab. 1)⁽⁷⁾.

Unfortunately, dishonest producers take advantage of this fact by arousing patients' expectations and offering “miracle” drugs, thanks to which their children will not fall ill. Paediatricians are often asked about an effective agent that can shorten the duration of an infection and prevent subsequent ones. It must be remembered that immunostimulants can be used in children if immunodeficiency, tuberculosis as well as systemic and neoplastic diseases are ruled out⁽²⁾. This paper presents methods of immunostimulation of proven clinical efficacy based on reliable clinical trials (in accordance with evidence-based medicine, EBM). At the same time, it must be remembered that the frequency of infections in children is also affected by other factors, such as: body weight, physical exercise, exposure to tobacco smoke at home or proper sleep hygiene (Tab. 1)⁽⁷⁾.

Interwencja <i>Intervention</i>	Zmniejszenie częstości ostrych zakażeń dróg oddechowych <i>Decreased frequency of acute RTIs</i>
Szczepienia <i>Vaccination</i>	Duża skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi <i>High efficacy confirmed in clinical trials</i>
Zbilansowana dieta <i>Balanced diet</i>	Brak danych <i>No data</i>
Zmniejszenie masy ciała <i>Body weight reduction</i>	Duża skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi <i>High efficacy confirmed in clinical trials</i>
Umiarkowany wysiłek fizyczny <i>Moderate physical exercise</i>	Duża skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi <i>High efficacy confirmed in clinical trials</i>
Unikanie dymu tytoniowego <i>Avoiding tobacco smoke</i>	Duża skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi <i>High efficacy confirmed in clinical trials</i>
Lizaty bakteryjne <i>Bacterial lysates</i>	Umiarkowana skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi <i>Moderate efficacy confirmed in clinical trials</i>
Witamina C <i>Vitamin C</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Witamina D <i>Vitamin D</i>	Badania dotyczące skuteczności są obiecujące (dalsze badania w toku) <i>Effects of clinical trials are promising (trials underway)</i>
Tran <i>Codliver oil</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
DHA <i>DHA</i>	Badania dotyczące skuteczności są obiecujące (dalsze badania w toku) <i>Effects of clinical trials are promising (trials underway)</i>
Beta-glukan <i>Beta-glucan</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Inozyna pranobeks <i>Inosine pranobex</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
<i>Echinacea</i> <i>Echinacea</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Tuja <i>Thuja</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Aronia <i>Chokeberry</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Aloes <i>Aloe</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Grejpfrut <i>Grapefruit</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Tradycyjne zioła tybetańskie <i>Traditional Tibetan herbs</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>
Probiotyki <i>Probiotics</i>	Umiarkowana skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi (badania w toku) <i>Moderate efficacy confirmed in clinical trials (trials underway)</i>
Homeopatia <i>Homeopathy</i>	Brak skuteczności potwierdzonej badaniami <i>No efficacy confirmed in clinical trials</i>

Tab. 1. Skuteczność kliniczna strategii i środków stosowanych w zapobieganiu częstym zakażeniom układu oddechowego u dzieci⁽⁷⁾
Tab. 1. Clinical efficacy of strategies and agents used for the prevention of frequent respiratory tract infections in children⁽⁷⁾

SZCZEPIENIA

Najlepszym przykładem skutecznej immunostymulacji organizmu jest immunostymulacja swoista przy użyciu szczepień ochronnych, zwłaszcza przeciwko grypie, a także zawierających antygeny otoczkowe dwoinki zapalenia płuc (zarówno preparaty skoniugowane jak i polisacharydowe)⁽⁸⁾. W październiku 2014 roku ukazała się praca podsumowująca efekty brytyjskiego programu szczepień przeciwko pneumokokom, prowadzonego od 2006 roku, początkowo szczepionką skoniugowaną 7-walentną (PCV-7), a następnie 13-walentną (PCV-13)⁽⁹⁾. Potwierdzono wysoką skuteczność obu preparatów (wyższą szczepionki PCV-13) w redukcji przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP), czyli także ciężkich przypadków zapalenia płuc. Równocześnie zaobserwowano niewielki wzrost liczby przypadków IChP wywołanych szczepami niezawartymi w szczepionce. Zanotowano wysoką antybiotykowrażliwość wyizolowanych szczepów na penicyliny (>90%), równocześnie obserwując wzrost oporności na makrolidy (stosowane przede wszystkim u pacjentów z alergią na beta-laktamy) w tych szczepach, które nie były zawarte w szczepionkach (np. szczep 15A)⁽⁹⁾.

Wprowadzenie w Stanach Zjednoczonych w 2000 roku szczepionki PCV-7 do kalendarza szczepień spowodowało zmniejszenie liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej szczepami opornymi na penicyliny nawet o 78% u dzieci poniżej dwóch lat, a także u dorosłych powyżej 65. roku życia⁽¹⁰⁾. Podobne efekty wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom zaobserwowano w krajach rozwijających się (Afryka), gdzie dodatkowo zanotowano większy spadek zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną szczepami wielolekoopornymi niż szczepami penicylinowrażliwymi (84% vs 38%)⁽¹¹⁾. W marcu 2015 roku ukazał się przegląd Cochrane oceniający wpływ szczepienia przeciwko grypie u dzieci poniżej 6 lat na częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego. Po przeanalizowaniu 10 badań, w których brało udział ponad 16 tysięcy dzieci, wykazano niewielki wpływ szczepienia przeciwko grypie na redukcję liczby epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego przy jednocześnie istotnym zmniejszeniu zużycia antybiotyków (aż do 30%) u dzieci zaszczepionych⁽¹²⁾.

LIZATY BAKTERYJNE

Jak dotąd najwięcej danych przemawiających za skuteczną nieswoistą stymulacją odporności wykazują badania preparatów należących do grupy tzw. lizatów bakteryjnych⁽¹³⁾. Dysponujemy dużą liczbą prac klinicznych wykazujących ich umiarkowaną, lecz istotną klinicznie skuteczność w zmniejszaniu liczby zakażeń, głównie dróg oddechowych u dzieci. Mechanizm działania lizatów bakteryjnych nie jest do końca wyjaśniony, wiadomo, że polega między innymi na śluzówkowej stymulacji komórek dendrytycznych przez receptory toll-podobne (TLR) oraz zwiększeniu produkcji śluzówkowego IgA⁽¹⁴⁾.

VACCINATION

The best example of effective immunostimulation is specific immunostimulation with the use of protective vaccines, in particular those against influenza and those containing capsular antigens of streptococcus pneumoniae (both conjugate and polysaccharide products)⁽⁸⁾.

A paper published in October 2014 summarised the effects of a British programme of vaccination against pneumococci conducted since 2006 initially with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) and subsequently with a 13-valent one (PCV-13)⁽⁹⁾. Both products were highly effective (PCV-13 occurred to be better) in reducing the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD), also including severe cases of pneumonia. At the same time, it was observed that the incidence of IPD induced by other strains not included in the vaccine increased. It was noted that the isolated strains were highly sensitive to penicillins (>90%), and strains not included in the vaccine (e.g. strain 15A) were more resistant to macrolides (usually used in patients allergic to beta-lactams)⁽⁹⁾. The introduction of PCV-7 to the vaccination schedule in the USA, which took place in 2000, resulted in a reduction of the incidence of invasive pneumococcal disease caused by penicillin-resistant strains by even 78% in children below the age of two and in adults older than 65⁽¹⁰⁾. Similar effects of vaccination against pneumococci were also observed in developing countries (Africa) where the incidence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant strains increased compared with the one caused by penicillin-resistant strains (84% vs. 38%)⁽¹¹⁾.

In March 2015, the Cochrane review was published concerning the impact of influenza vaccination in children younger than 6 on the incidence of acute otitis media. Having analysed 10 studies that involved over 16 thousand children, the authors demonstrated that influenza vaccination had little influence on the reduction of the incidence of acute otitis media, but the number of antibiotic use decreased significantly (up to 30%) in vaccinated children⁽¹²⁾.

BACTERIAL LYSATES

To date, the greatest number of data that prove the effectiveness of non-specific stimulation concern products belonging to the group of so-called bacterial lysates⁽¹³⁾. There are a lot of clinical studies that indicate moderate but clinically significant efficacy in reducing the number of infections, mainly respiratory tract infections in children. The mechanism of action of bacterial lysates is not fully known. It is known, however, that it consists in mucosal dendritic cell stimulation via toll-like receptors (TLR) and increased production of mucosal IgA⁽¹⁴⁾.

Trials among children

In an open label clinical trial conducted among 587 children, Berber *et al.* demonstrated that OM-85 BV lysate (Broncho-Vaxom) used in a three-month therapy (10 days

Badania u dzieci

W badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą otwartej próby u 587 dzieci Berber i wsp. wykazali skuteczność lizatu OM-85 BV (Broncho-Vaxom), stosowanego w trzymiesięcznej terapii (10 dni w miesiącu przez kolejne 3 miesiące), w redukcji liczby epizodów infekcji, skróceniu czasu trwania infekcji oraz zmniejszeniu częstości stosowania antybiotykoterapii, przy dobrej tolerancji leczenia. Wyniki te potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą na liczbie 200 dzieci⁽¹⁵⁾.

Del-Rio-Navarro i wsp. w kolejnym badaniu, przeprowadzonym w niewielkiej grupie dzieci z niedoborami podklas IgG, wykazali skuteczność lizatów bakteryjnych w redukcji liczby nawracających infekcji dróg oddechowych w trakcie 6-miesięcznego stosowania, nie obserwując przy tym istotnych objawów niepożądanych⁽¹⁶⁾.

Lizaty bakteryjne nie tylko zmniejszają częstość i czas trwania zakażeń dróg oddechowych, ale także znacząco zmniejszają liczbę kursów antybiotykoterapii ($2,46 \pm 2,08$ vs $4,46 \pm 2,08$, $p < 0,001$)⁽¹⁷⁾.

Badania u dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą na podstawie pięciu badań obejmujących łącznie 1190 pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc autorzy wykazali istotną statystycznie redukcję zaostrzeń choroby podstawowej oraz zużycia antybiotyków przy stosowaniu OM-85 BV. Leczenie nie miało jednak wpływu na długość hospitalizacji oraz ciężkość zaostrzeń i powikłań⁽¹⁸⁾.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można potwierdzić dobry profil bezpieczeństwa lizatów bakteryjnych przy umiarkowanej skuteczności ich działania. Do rozważenia pozostaje zaproponowanie preparatów tego rodzaju u dzieci bez obciążeń, z zaznaczeniem, że efekt kliniczny może być dla pacjenta i jego rodziców mało spektakularny, a podawanie długotrwałe.

PROBIOTYKI

Istnieją pojedyncze doniesienia, zebrane ostatnio w systematycznym przeglądzie autorstwa Hao i wsp.⁽¹⁹⁾, sugerujące umiarkowaną skuteczność kliniczną niektórych probiotyków w prewencji zakażeń u dzieci. Należy pamiętać, że efekt ten jest szczeposwoisty dla poszczególnych probiotyków i z tego powodu występują trudności z porównywaniem różnych szczepów, a wykonana metaanaliza charakteryzuje się znaczną heterogenicznością. Dodatkowo preparaty z tej grupy wymagają długotrwałego podawania (w dotychczasowych badaniach klinicznych stosowano je przez co najmniej 3 miesiące), a także przestrzegania dawkowania przyjętego w badaniach⁽¹⁹⁾.

Na polskim rynku od około roku dostępny jest preparat zawierający szczep *Streptococcus salivarius* K12, wyizolowany

a month for consecutive 3 months) was effective in reducing the number of infections, shortening their duration and decreasing the frequency of using antibiotics, with good treatment tolerance. These results were confirmed in a randomized double-blind clinical trial on a group of 200 children⁽¹⁵⁾. Del-Rio-Navarro *et al.* in another study conducted on a small group of children with IgG subclass deficiency demonstrated the efficacy of bacterial lysates in reducing the number of recurring respiratory tract infections during a 6-month use with no significant adverse effects⁽¹⁶⁾.

Not only do bacterial lysates reduce the incidence and duration of respiratory tract infections, but also considerably decrease the number of antibiotic courses needed (2.46 ± 2.08 vs. 4.46 ± 2.08 , $p < 0.001$)⁽¹⁷⁾.

Trials in adults with chronic obstructive pulmonary disease

In a systematic review with a meta-analysis, based on five studies involving a total of 1,190 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the authors demonstrated a statistically significant reduction of COPD exacerbations and antibiotic use in patients using OM-85 BV. However, the treatment did not affect the duration of hospitalization or the severity of exacerbations and complications⁽¹⁸⁾.

The studies conducted so far prove that the safety profile of bacterial lysates is good and their efficacy is moderate. The usage of such products in otherwise healthy children can be considered, but it must be emphasised that the clinical effect can be non-spectacular for the patient and parents with the necessity of long-term use.

PROBIOTICS

There are single reports suggesting moderate clinical efficacy of certain probiotics in infection prevention in children. They have been collected in a systematic review by Hao *et al.*⁽¹⁹⁾. It must be remembered that this effect is strain-specific for particular probiotics. This causes problems in comparing various strains, and the meta-analysis conducted is characterized by considerable heterogeneity. Moreover, products from this group require long-term use (they were used for at least 3 months in the clinical trials) and observance of dosage established in the trials⁽¹⁹⁾.

The product *Streptococcus salivarius* K12, which contains a strain isolated from the oral cavity of patients resistant to nasopharyngeal infections, has been available on the Polish market for about a year⁽²⁰⁾. Despite being promising, the existing evidence is scarce and mainly comes from trials sponsored by the producer.

OTHER PRODUCTS (HERBAL, HOMEOPATHIC, OF ANIMAL ORIGIN)

A recent review of clinical trials concerning other products traditionally used for "boosting immunity" has not proven

z jamy ustnej pacjentów odpornych na infekcje nosogardła⁽²⁰⁾. Wprawdzie istniejące dane wyglądają zachęcająco, są jednak bardzo skąpe i pochodzą jedynie z badań sponsorowanych przez producenta.

INNE PREPARATY (ROŚLINNE, HOMEOPATYCZNE, ODZWIERZĘCE)

Ostatnio przeprowadzony przegląd badań klinicznych dotyczących pozostałych preparatów tradycyjnie stosowanych w celu „wzmacniania odporności” nie wykazał ich skuteczności w zakresie stymulacji układu odpornościowego⁽²¹⁾. Należą do nich: izoprinozyna, jeżówka w preparatach prostych i złożonych, witamina C. Wspomniana praca dowodzi, że brakuje wiarygodnych danych dotyczących skuteczności innych powszechnie zleczanych preparatów, takich jak tran, beta-glukan, preparaty cynku, laktoferyna, żywotnik, aronia, aloes, grejpfrut, torf, preparaty homeopatyczne typu Lymphomyosot lub Engystol. Preparaty jeżówki pospolitej (*Echinacea*) mogą jedynie wspomagać leczenie przeziębienia u dorosłych, jednak nie wykazano ich skuteczności w zapobieganiu infekcjom. Przegląd systematyczny, którego dokonali Linde i wsp., wskazuje na potrzebę zachowania ostrożności w długoterminowym stosowaniu preparatów jeżówki u dzieci⁽²²⁾.

IZOPRYNOZYNA

Autorzy niniejszego opracowania zauważyli w ostatnim czasie skłonność kolegów lekarzy do używania preparatów izoprinozyny w leczeniu, a także profilaktyce infekcji. Mimo pewnych przesłanek, iż ta substancja może mieć właściwości immunomodulujące (poprzez stymulację limfocytów T), w poprawnie przeprowadzonych badaniach nie wykazano żadnego klinicznie istotnego jej działania w kierunku ograniczenia liczby infekcji oraz zmniejszenia częstości antybiotykoterapii u dzieci⁽²¹⁾.

WITAMINA D

Receptory dla witaminy D (*vitamin D receptors*, VDR) występują praktycznie na komórkach wszystkich pięter układu immunologicznego, a ich rola jest przedmiotem intensywnych badań ostatnich lat. Wiadomo, że witamina D odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu komórek dendrytycznych, limfocytów B, T oraz komórek NK⁽²³⁾. Ponadto jest mediatorem regulującym produkcję białek przez makrofagi, a także beta-defensyn przez komórki śródbłónka. Stąd sugestie, że może pełnić również istotną funkcję w zwalczaniu infekcji, co potwierdzają badania na zwierzętach⁽²⁴⁾.

Z przeglądu badań na temat wpływu witaminy D na częstość infekcji dróg oddechowych, opracowanego przez Moroti i wsp.⁽²⁵⁾, wynika, że suplementacja witaminy D w okresie jesienno-zimowym może zredukować liczbę infekcji dróg oddechowych. W swojej metaanalizie Jolliffe i wsp.⁽²⁶⁾ wykazali związek zwiększonej ilości zakażeń z obniżonym poziomem witaminy D we krwi, ale nie stwierdzili efektu suplementacji

their efficacy in immune system stimulation⁽²¹⁾. These products include isoprinosine, *Echinacea* in simple and combination products and vitamin C. This publication proves that there are no sufficient reliable data concerning the efficacy of other commonly recommended products, such as codliver oil, beta-glucan, zinc products, lactoferrin, thuja, chokeberry, aloe, grapefruit, peat or homeopathic preparations, such as Lymphomyosot or Engystol. *Echinacea* preparations can merely support the treatment of common cold in adults, but their efficacy in preventing infections has not been proven.

A systematic review, conducted by Linde *et al.*, suggests caution in long-term use of *Echinacea* preparations in children⁽²²⁾.

ISOPRINOSINE

The authors of this paper have recently observed that doctors tend to use isoprinosine in both infection treatment and prevention. Despite certain premises that this substance can have immunomodulatory properties (by T lymphocyte stimulation), properly conducted trials have not demonstrated any significant clinical effects in reducing the number of infections and decreasing the frequency of using antibiotics in children⁽²¹⁾.

VITAMIN D

Vitamin D receptors (VDR) can be found in cells of nearly all levels of the immune system, and their role has been a subject of intensive research in the past several years. Vitamin D is known to play an important role in the functioning of dendritic cells, B and T lymphocytes as well as NK cells⁽²³⁾. Moreover, it is a mediator that regulates protein production by macrophages and beta-defensins by endothelial cells. It is therefore suggested that it can play a role in combating infections, which is confirmed in animal studies⁽²⁴⁾.

A review of studies on the influence of vitamin D on the frequency of respiratory tract infections, prepared by Moroti *et al.*⁽²⁵⁾, has revealed that vitamin D supplementation in autumn and winter can reduce the number of RTIs. Jolliffe *et al.*⁽²⁶⁾ published a meta-analysis in which they found a relationship between the number of infections and decreased serum vitamin D level, but did not observe a decrease in this number upon vitamin D supplementation. Ginde *et al.* observed a similar relationship^(according to 27). They also found it to be more evident in individuals with chronic respiratory diseases, such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

Moreover, a prospective randomized double-blind trial, conducted by Camargo *et al.* on a group of 744 Mongolian children, revealed that vitamin D supplementation in a dose of 300 IU daily decreases the number of respiratory tract infections in a statistically significant way following a three-month use^(according to 27).

w postaci zmniejszenia liczby epizodów chorobowych. Podobną zależność odnotowali Ginde i wsp., dodatkowo zauważając, że jest ona bardziej wyraźna u osób z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, takimi jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc^(wg 27).

W prospektywnym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą wśród 744 mongolskich dzieci Camargo i wsp. wykazali, że suplementacja witaminy D w ilości 300 j.m./dobę istotnie statystycznie zmniejszyła ilość infekcji dróg oddechowych po 3 miesiącach stosowania^(wg 27).

W przeglądzie podsumowującym dotychczasowe wyniki badań nad działaniem immunomodulującym witaminy D z 2015 roku autorzy zaznaczają, że dotychczasowe wyniki są obiecujące. Podkreślają także konieczność dalszych badań ze względu na dużą heterogenność grup w porównywalnych badaniach, a także konieczność ustalenia minimalnego ochronnego poziomu witaminy D w surowicy⁽²⁷⁾.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi krajowego konsultanta w dziedzinie pediatrii z 2009 roku niezbędna jest suplementacja witaminy D w okresie od października do marca u każdego dziecka, a u niemowląt przez cały pierwszy rok życia⁽²⁸⁾. Wytyczne z 2013 roku, opracowane przez Polską Grupę Roboczą International University Family Medicine Club, również zalecają suplementację witaminy D w okresie jesienno-zimowym oraz rekomendują wyższe jej dawki dobowe⁽²⁹⁾.

PIDOTIMOD

Pidotimod to syntetyczna cząsteczka dwupeptydowa, znana już w latach 90. ubiegłego stulecia, wykazująca działanie immunomodulujące, niedostępna w Polsce. Jest ona obecnie obiektem niezwykle intensywnych badań. Zbadano m.in. wpływ pidotimodu na mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej, m.in. dojrzewanie komórek dendrytycznych, regulację wydzielania cytokin, produkcję sekrecyjnych IgA, pobudzenie ekspresji genów dla receptora TLR-7 itp. Dotychczas w kilku niewielkich badaniach ujętych w tegorocznym przeglądzie Ferrario i wsp. wykazano jego skuteczność i bezpieczeństwo w zapobieganiu infekcjom oraz w redukcji antybiotykoterapii u osób z astmą, zespołem Downa oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc⁽³⁰⁾. Stwierdzono wpływ podawania pidotimodu na zmniejszenie liczby infekcji, zużycia leków, nieobecności w szkole oraz wizyt lekarskich u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych (100 badanych)⁽³⁰⁾. Dane zawarte w przeglądzie są interesujące, jednak wykazane w nich rezultaty wymagają potwierdzenia w dalszych dobrze zaplanowanych badaniach.

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że immunostymulacja może zredukować częstość nawracających infekcji dróg oddechowych, a tym samym zużycie antybiotyków. Postępowanie takie może umożliwić zatrzymanie ogólnoswiatowej tendencji do narastania antybiotykoodporności bakterii. Najważniejszą funkcję w tym zakresie pełnią niewątpliwie szczepienia, jednak

In a review summarising the results of studies on the immunomodulatory action of vitamin D, published in 2015, the authors emphasise that the results obtained so far are promising. They also underline the need for further research because of considerable heterogeneity of the study populations and the need to establish the lowest protective vitamin D level in the serum⁽²⁷⁾.

It must also be mentioned that according to current guidelines of the national consultant for paediatrics of 2009, vitamin D supplementation is essential from October to March in each child and for the whole first year of life in infants⁽²⁸⁾. The guidelines of 2013 prepared by the Polish Working Group of the International University Family Medicine Club also recommend vitamin D supplementation in autumn and winter and suggest higher daily doses⁽²⁹⁾.

PIDOTIMOD

Pidotimod is a synthetic dipeptide, which was known as early as in the 1990s. It is an immunostimulant but is not available in Poland. It is currently a subject of extremely intensive studies. Among other investigated aspects, the following can be mentioned: its influence on the mechanisms of innate and acquired immunity, dendritic cell maturing, regulation of cytokine secretion, secretory IgA production, promoting gene expression for receptor TLR-7, etc. So far, several small studies included in the current review of Ferrario *et al.* have shown its safety and efficacy in preventing infections and reducing antibiotic therapy in individuals with asthma, Down syndrome and chronic obstructive pulmonary disease⁽³⁰⁾. It was found that the administration of pidotimod has an impact on reducing the number of infections, drug use, absence at school and the need for medical visits in children with recurring respiratory tract infections (100 patients)⁽³⁰⁾. The data in the review are interesting but their conclusions must be verified in further well-planned studies.

CONCLUSION

It seems that immunostimulation can reduce the frequency of recurring respiratory tract infections and decrease the use of antibiotics. It can stop the global trend of increasing bacterial antibiotic resistance. Vaccination undoubtedly plays the major role. However, other significant immunostimulants, e.g. bacterial lysates or vitamin D, which is presently being intensively studied, might play an important role in preventing infections in the future.

Conflict of interest

Wojciech Feleszko has worked as a lecturer for GSK, Pierre Fabre, Ranbaxy and Sandoz. The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

ważną rolę odgrywają również inne immunostymulanty, takie jak lizaty bakteryjne czy też obecnie intensywnie badana witamina D, które w przyszłości odegrają istotną rolę w ochronie przed zakażeniami.

Konflikt interesów

Wojciech Feleszko pracował jako wykładowca dla GSK, Pierre Fabre, Ranbaxy, Sandoz. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- Grüber C, Keil T, Kulig M *et al.*; MAS-90 Study Group: History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 505–512.
- Bernatowska E, Feleszko W, Cukrowska B *et al.*: Immunomodulacja w wieku rozwojowym w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej – fakty i mity. *Pediatrica po Dyplomie* 2013; 17: 27–37.
- Kuehn BM: IDSA: Avoid antibiotics for most throat infections. *JAMA* 2012; 308: 1307.
- Gulliford MC, Dregan A, Moore MV *et al.*: Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open* 2014; 4: e006245.
- Guz K, Bugla-Płoskońska G: Immunomodulacyjne i przeciwpalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutów. *Postępy Hig Med. Dośw* 2007; 61: 828–837.
- Garau J, Nicolau DP, Wullt B *et al.*: Antibiotic stewardship challenges in the management of community-acquired infections for prevention of escalating antibiotic resistance. *J Glob Antimicrob Resist* 2014; 2: 245–253.
- Szczukocka-Zych A, Feleszko W: Skuteczność kliniczna strategii i środków stosowanych w zapobieganiu częstym zakażeniom układu oddechowego u dzieci. *Standardy Medyczne. Pediatría* 2013; 11.
- Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT *et al.*: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7: CD004977.
- Moore CE, Paul J, Foster D *et al.*; Oxford Invasive Pneumococcal Surveillance Group: Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire region of England. *J Infect Dis* 2014; 210: 1001–1011.
- Hampton LM, Farley MM, Schaffner W *et al.*: Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* with conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2012; 205: 401–411.
- von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S *et al.*; GERMS-SA Investigators: Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med* 2014; 371: 1889–1899.
- Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY: Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD010089.
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V *et al.*: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evid-Based Child Health* 2012; 7: 629–717.
- Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W: Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 364–369.
- Berber AC, Del-Rio-Navarro BE: Use of Broncho-Vaxom in private praxis: phase IV trial in 587 children. *Clin Ther* 1996; 18: 1068–1079.
- Del-Rio-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A *et al.*: Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31: 7–13.
- Gutiérrez-Tarango MD, Berber A: Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001; 119: 1742–1748.
- Pan L, Jiang XG, Guo J *et al.*: Effects of OM-85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 1086–1092.
- Hao Q, Dong BR, Wu Z *et al.*: Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD006895.
- Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G *et al.*: Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 339–343.
- Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM: Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 200–206.
- Linde K, Barrett B, Wölkart K *et al.*: *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD000530.
- van Etten E, Mathieu C: Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93–101.
- Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A *et al.*: Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One* 2011; 6: e25333.
- Moroti R, Petre R, Niculescu I *et al.*: Vitamin D an antimicrobial weapon against acute respiratory tract infections. A systematic review (2006-March 2011). *Farmacia* 2012; 60: 159–167.
- Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR: Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 321–329.
- de Sá Del Fiol F, Barberato-Filho S, Lopes LC *et al.*: Vitamin D and respiratory infections. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 355–361.
- Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A *et al.*: Aktualne (2009) polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D. *Med Prakt Pediatr* 2010; 1: 40–45.
- Buczkowski K, Chlabicz S, Dytfeld J *et al.*: Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2013; 7: 55–58.
- Ferrario BE, Garuti S, Braido F *et al.*: Pidotimod: the state of art. *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 8.